

## Ateliers d'harmonisation des pratiques

### Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques à partir d'un sang cordon non-apparenté : Quelle unité choisir ?

Participants :

- Gérard Michel,
- Marie Detrait,
- Vincent Elsermans,
- Catherine Faucher,
- Yosr Hichri,
- Rayna Ivanova-Derin,
- Claude Lemarie,
- Anne Sirvent,
- Isabelle Top,
- Federico Garnier,
- F. Boulanger,
- M. Michallet,
- Ibrahim Yakoub-Agha.

Question posée :

Choix de l'unité de Sang Placentaire (USP):

- Intérêt de prendre en compte le locus HLA-C pour la sélection :
- Les anticorps anti HLA
- Des nouveautés sur la compatibilité HLA ?
- Les NIMA
- Richesse en cellules nucléées totales (CNT), CD34 + ou autres ?
- Quand recruter l'USP de secours « backup » ?  
Quelle dose cellulaire chez l'obèse (BMI>30) ?

### État actuel de la question

Les recommandations émises par ce groupe en 2011 restent valables.

Le but du groupe de travail 2012 est de mettre à jour les recommandations à la lumière des données nouvelles de la littérature.

Seuls les compléments aux recommandations 2011 sont décrits ci-dessous.

### Recommandations

- Prise en compte du locus HLA-C pour la sélection :  
Un article récent montre que, dans le contexte des greffes 5/6 ou 6/6, la mortalité iatrogène baisse en cas d'identité HLA-C et que les double mismatches DRB1 plus C sont particulièrement dangereux [1] .  
En conséquence, le groupe recommande :  
1) de tenir compte de la compatibilité HLA-C lorsque nous avons le choix entre plusieurs USP 6/6 ou 5/6 de cellularité équivalente,  
2) de réaliser le groupage HLA-C en cas de mismatch DRB1 afin d'éviter un double mismatch C et DRB1 si possible,  
3) la pertinence du groupage HLA-C systématique dans les banques de SP françaises doit être analysée.
- Autres nouveautés sur la compatibilité HLA ? :  
1) Les données actuelles ne permettent pas de recommander la recherche d'une compatibilité allélique pour les groupes HLA-A, -B et -C.  
2) Les cas d'incompatibilité unidirectionnelle dans le sens de la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) doivent être privilégiés par rapport aux incompatibilités bidirectionnelles ou unidirectionnelles dans le sens rejet [2] .
- Les anticorps (Ac) anti HLA :  
1) Il est recommandé de dépister systématiquement les Ac anti HLA et de tester leur spécificité contre les antigènes mismatch du SP [3-5] .  
2) La technique de dépistage doit être sensible (Luminex).  
3) En l'attente d'harmonisation des techniques, on ne peut définir de seuil de MFI associé à un risque élevé.  
4) Le dépistage doit être effectué au moment de l'inscription sur « Syrenad », et répété avant le recrutement si possible.  
5) En cas d'immunisation contre le mismatch (Donor Specific Antibodies ou DSA), si possible choisir une autre USP, ou envisager un traitement de désensibilisation du receveur (plasmaphérèse, rituximab...). Il faudrait dans l'avenir envisager l'enregistrement de ces patients (SFGM-TC, Registre FGM).
- NIMA (non-inherited maternal antigens):  
La prise en compte de ce paramètre se heurte d'une part aux difficultés d'accès aux données, d'autre part au faible nombre de publications disponibles [6] .
- Richesse cellulaire en termes de CNT, CD34 + ou autres ? :  
Il n'existe pas de littérature récente permettant de modifier les recommandations 2011 sur la sélection des SP en fonction des doses cellulaires.
- Quand recruter l'USP de sauvetage « backup » ? :  
en l'absence de standardisation de la mesure de viabilité CD34 + , nous ne recommandons pas le recrutement systématique de l'USP de backup en cas de viabilité <75% à la décongélation [7, 8] .
- Quelle dose cellulaire chez l'obèse (BMI>30) ? adaptation de la dose cellulaire sur poids idéal ajusté :  
Poids idéal :  
Homme :  $2,3 \times [(taille \text{ en cm}/2,54) - 60] + 50$   
Femme :  $2,3 \times [(taille \text{ en cm}/2,54) - 60] + 45,5$   
Poids idéal ajusté :  
 $\text{poids idéal} + (\text{poids actuel} - \text{poids idéal}) \times 0,5$   
Hiérarchisation des critères de sélection :  
Critères principaux:

- CNT /kg
  - HLA-A, B génériques, DRB1 allélique
  - Ac anti HLA (DSA +)
- Critères secondaires
- CD34/kg • Pour les SP 6/6 et 5/6: HLA-
  - Sens unidirectionnel d'incompatibilité HLA
  - Banque d'origine (technique de processing du SP)
- Critères en cours d'évaluation:
- NIMA

## Questions résiduelles à explorer

- Evaluer l'observance des recommandations
- DV 9/10 vs Sang Placentaire
- Typage allélique des HLA - A, B C
- Prise en compte de la dose de CD34
- Prise en compte des NIMA
- Quand recruter l'USP de backup
- Impact d'un mismatch DRB1 générique vs allélique
- Mismatches permissifs
- Impact de la compatibilité HLA entre les 2 USP

## RÉFÉRENCES

1. Eapen, M., et al., Effect of donor-recipient HLA matching at HLA A, B, C, and DRB1 on outcomes after umbilical-cord blood transplantation for leukaemia and myelodysplastic syndrome: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 12 (13): p. 1214-21.
2. Stevens, C.E., et al., HLA mismatch direction in cord blood transplantation: impact on outcome and implications for cord blood unit selection. *Blood*, 2011. 118 (14): p. 3969-78.
3. Cutler, C., et al., Donor-specific anti-HLA antibodies predict outcome in double umbilical cord blood transplantation. *Blood*, 2011. 118 (25): p. 6691-7.
4. Takanashi, M., et al., The impact of anti-HLA antibodies on unrelated cord blood transplantations. *Blood*, 2010. 116 (15): p. 2839-46.
5. Delaney, M. and K.K. Ballen, The role of HLA in umbilical cord blood transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2010. 23 (2): p. 179-87.
6. van Loenen, M.M., et al., Mixed T cell receptor dimers harbor potentially harmful neoreactivity. *Proc Natl Acad Sci U P S A*, 2010. 107 (24): p. 10972-7.
7. Ponce, D.M., et al., The use of back-up units to enhance the safety of unrelated donor cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 18 (4): p. 648-51.

8. Avery, S., et al., Importance of day 21 BM chimerism in sustained neutrophil engraftment following double-unit cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2011. 47 (8): p. 1056-60.